

009/875888  
(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)  
(21) N° d'enregistrement national :  
(51) Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 35/78

file  
2 704 429

93 05407

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 30.04.93.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 04.11.94 Bulletin 94/44.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : Ce dernier n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(71) Demandeur(s) : ALGOVITALE (S.A.R.L.) (Gérant  
Jamouille Jean-Claude) — FR et BALARD Philippe —  
FR.

(72) Inventeur(s) : Jamouille Jean-Claude et Balard  
Philippe.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire :

(54) Formulation associant une réaction alcaline et des composants d'huiles essentielles pour réaliser une anesthésie locale, par voie externe, transcutanée, sans injection.

(57) Formulation pour la voie externe, destinée à être mélangée avec des solutions commerciales de sels d'anesthésiques locaux en vue produire une préparation permettant l'anesthésie loco-régionale, principalement pour chirurgie dermatologique, sans piqure ni injection.

Elle est constituée d'une phase aqueuse à réaction alcaline, d'un agent gélifiant, épaississant, émulsionnant d'huiles essentielles ou de constituants d'huiles essentielles. Lorsque cette formulation est mélangée par le praticien ou le pharmacien à une solution aqueuse commerciale d'anesthésique local comme par exemple la lidocaïne, grâce à son pH alcalin et à ses constituants d'huiles essentielles, elle libère l'anesthésique local sous une forme physico-chimique qui facilite sa résorption par voie cutanée permettant ainsi l'anesthésie locale sans l'utilisation d'une seringue.

FR 2 704 429 - A1

La présente invention concerne une formulation à usage externe associant une réaction alcaline et des composants d'huiles essentielles pour réaliser une anesthésie locale, par voie externe, transcutanée, sans injection. Cette formulation après mélange avec une solution aqueuse commerciale d'un sel d'un ou de plusieurs anesthésiques locaux azotés associés éventuellement avec un agent vasoconstricteur, permet de réaliser une anesthésie locale après application sous occlusion par voie transcutanée.

La douleur représente un frein considérable aux soins médicaux dans de nombreux domaines : médecine, dentisterie, podologie, cosmétologie, petite chirurgie.

L'anesthésie locorégionale est généralement effectuée à l'aide d'une solution injectable d'anesthésique local azoté (sous forme de sel) administré par voie injectable.

L'avènement de la procaine par EINHORN en 1905, puis de la lidocaïne (xylocaïne), un composé moins allergisant et plus stable métaboliquement a rendu de grands services aux professionnels. Cependant, l'injection sous-cutanée et surtout intradermique entraîne elle-même une douleur parfois mal perçue par certains patients (enfants, personnes sensibles), ou encore lorsque l'injection est pratiquée sur des sites sensibles (comme la plante du pied, la pulpe du doigt, le nez, ...). Par ailleurs, certaines spécialités professionnelles n'ont pas le droit à l'injection (kinésithérapeute, podologues, esthéticiennes...).

La formulation selon l'invention permet au praticien après mélange avec une solution commerciale d'anesthésique local (par exemple la lidocaïne sous forme de chlorhydrate) de réaliser des anesthésies localisées par voie percutanée, sans injection.

Il n'existe actuellement pas de formulation selon l'invention. Les produits existant ont une action sur les muqueuses (xylocaïne gel, tronofhane, nestosyl...) mais pas sur la peau : exception faite du cryofluorane (anesthésie par le froid) qui à l'inconvénient d'avoir des effets secondaires inflammatoires.

Une formulation selon l'invention permet au praticien de préparer facilement et directement un anesthésiant cutané, fiable, efficace, bien toléré.

Le début d'action est différé moins d'1 heure après l'application, le choix de l'anesthésique local est libre ainsi que celui de la concentration. Dans le cas de la Lidocaïne la concentration de 0,25 % donne déjà une très bonne anesthésie. Il résulte de la présente invention une grande flexibilité pour le praticien dans le choix du ou des anesthésiques et de la concentration.

La formulation selon la présente invention est constituée d'une phase aqueuse dans laquelle est dispersée un agent alcalin (par exemple NaOH et/ou KOH) pour atteindre un pH de 8,5 à 11,5, un agent gélifiant par exemple un dérivé d'acide polyacrylique (exemples de noms déposés : carbopol, sepigel), un carraghénate ou une alkyl ou hydroxyalkylcellulose et un tensioactif (par exemple de nom déposé Lamacit 877 ou de l'huile de ricin polyoxyéthylénée), un agent de pénétration et un conservateur antimicrobien comme des composants d'huiles essentielles de menthe, de menthol, de girofle et ou d'Ylang-Ylang, de l'alcool benzylique, des épaississants et co-solvants tels que par exemple des glycols (propylène glycol) ou des polyéthylène glycols.

La formulation selon la présente invention est destinée à être mélangée à des solutions commerciales d'anesthésiques locaux pour anesthésies locales utilisées, par exemple, en dermatologie avant des opérations de petites chirurgies.

Elle peut être complétée ou renforcée si nécessaire par une anesthésie intradermique classique la piqûre de l'injection ayant l'avantage dans ce cas d'être indolore. La formulation est particulièrement destinée à l'usage de la chirurgie dermatologique

#### Exemples :

	Ingrédients	Grammes
	1. Huile de ricin polyoxyéthylénée	5
	Oramix NS <sup>tm</sup> 10	1
20	Huile essentielle de girofle	1
	Menthol liquide	1
	Huile essentielle d'Ylang-Ylang	1
	Huile essentielle de Petit Grain (Déterpénée)	1
25	NaOH N/10 QSP	100
	2. Sepigel <sup>tm</sup>	2,5
	Oramix 305	2,5
	Huile essentielle de Girofle	10
	Huile essentielle d'Ylang Ylang	10
30	Menthol	10
	NaOH N/10 qsp	100
	3. Sepigel <sup>tm</sup>	3
	NaOH N/10	40
	Alcool	10
35	Huile essentielle de clous de giroflier	7
	Menthol liquide	6
	Huile essentielle d'Ylang-Ylang	8
	Huile de ricin polyoxyéthylénée	1

			3
	4. Sepigel™		3
	Alcool		10
	Huile essentielle de clous de giroflier		13
	Menthol liquide		2
5	Huile essentielle de menthe déterpénée		5
	Huile de ricin polyoxyéthylénée		3
	NaOH N/10	QSP	100
	5. Carraghénate x2		5
	Propylène glycol		2
10	Menthol liquide		1
	Lamacit 877™		7,5
	NaOH N/10	QSP	100
	6. idem avec NaOH	ad	120
	7. idem 5 avec :		
15	Bactéricide MB™		1
	Huile essentielle de girofle		1
	(au lieu de menthol liquide)		
	8. Carraghénate X2		5
	Bactéricide MB™		1
20	Propylène glycol		2
	Lamacit 877™		7,5
	Menthol liquide		1
	Huile essentielle de clou de giroflier		1
	NaOH N/5	qsp	100
25	9. idem 8 avec menthol cristallisé		
	10. idem 10 sans huile essentielle de girofle		
	11. Carraghénate X2		5
	Bactéricide MB™		1
	Propylène glycol		2
30	Lamacit 877™		7,5
	Menthol cristallisé		1
	Alcool benzylique		1
	NaOH N/5	qsp	100

**Conditions d'application :**

Les préparations sont appliquées par exemple, à raison de 0,5 ml de produit sur une surface de 2 cm<sup>2</sup> sous occlusion réalisée par application d'un papier collant imperméable.

Temps d'application de 30 min à 1 h 30 min.

5 L'anesthésie peut être testée en évaluant :

1. le toucher (par l'intermédiaire d'un bois d'allumette)
2. la douleur par la sensibilité à une piqûre de la peau du volontaire par une aiguille (Trocarn rose 14 G).
3. la sensibilité thermique au contact d'un objet chaud ou froid

10 Les yeux peuvent être bandés pour rapporter la sensation. Différents sites d'applications peuvent être testés : la face antérieure de l'avant bras, l'abdomen, la lèvre supérieure et la face antérieure des cuisses.

15 Une fois réalisé, le mélange a une consistance pâteuse et ne coule pas, il s'applique aisément sur la peau. L'anesthésie obtenue est totale : le toucher, la douleur, la sensibilité thermique sont toutes trois masquées.

20 La formulation selon l'invention à l'avantage d'être simple, efficace, bien tolérée sur le plan dermatologique (absence de réaction érythémateuse ou eczématiforme). La mesure des taux plasmatiques de xylocaïne a été étudiée précédemment après une injection intradermique et rapportée dans la littérature, aucun effet sur le système cardiovasculaire n'a été détecté dans les conditions d'anesthésie locale.

L'utilisation d'une formulation "base" à mélanger avec des solutions commerciales d'anesthésiques locaux peut rendre de grands services en dermatologie pédiatrique, cosmétologie et petite chirurgie de surface.

La formulation, selon l'invention est donc caractérisée par son pH alcalin (entre 8,5 et 11) afin de permettre la libération d'un agent anesthésique local azoté de son sel, sous forme basique lipophile absorbable par diffusion à travers la peau .

La formulation selon l'invention est caractérisée par un pH alcalin de 8,5 à 11, la présence d'un accélérateur de pénétration cutanée, d'un agent gélifiant, d'un agent antibactérien, d'un tensio-actif (par exemple un nonylphénol éthoxylé) , d'un épaississant cosolvant (un glycol ou dérivé) et d'un agent conservateur antimicrobien .

La formulation selon l'invention est caractérisée par la présence d'anesthésiques locaux non azotés par exemple des composants d'huiles essentielles tels que l'essence de menthe, le menthol , l'huile essentielle de clous de girofle, l'eugénol, l'huile essentielle d'Ylang-Ylang, l'alcool benzylique, ces composants ont des propriétés intrinsèques d'anesthésiques locaux qui s'additionnent à celle de l'anesthésique azoté de synthèse choisi par le praticien, pour augmenter son action .

La formulation selon l'invention est caractérisée par la présence d'huiles essentielles ou de composants d'huile essentielle dont les propriétés d'accélérateurs de pénétration vont permettre la pénétration cutanée d'un anesthésique local dans des conditions de vitesse et de durée compatible avec l'exécution d'opérations de chirurgie dermatologique.

La formulation selon l'invention est caractérisée par le fait qu'elle contient un agent de cohésion comme par exemple un agent gélifiant tel que le carraghénate permettant ainsi une application, sous occlusion, localisée du mélange anesthésique en évitant l'étalement sur la peau de façon non contrôlée.

#### Références

J.L. LEVY, M. MASSE, J.P. UZIANO, E. SEMERIA  
Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie N° 26 - Mars 1993.

W. FOYE  
Principle of Medicinal Chemistry 1981

P. FRANCHOMME et D. PENOEL ed. Roger Jollois  
L'Aromathérapie exactement 1900

H. SCHAEFER  
Skin Permeability 1981 ed Springer Verlag

A.C. WILLIAMS , B.W. BARRY  
Int. J. Pharm. 57 (2), R7-R9

### Revendications

1. Application de la Formulation, pour la préparation d'un médicament, par mélange à des solutions aqueuses, de sels d'anesthésiques locaux, pour des anesthésies locales par voie transcutanée sans injection par piqûre.
2. Formulation, selon la revendication 1 caractérisée par son pH alcalin (entre 8,5 et 11) afin de permettre la libération d'un agent anesthésique local azoté de son sel, sous forme basique lipophile absorbable par diffusion à travers la peau .
3. Formulation selon la revendication 1 et 2 caractérisée par un pH alcalin de 8,5 à 11, la présence d'un accélérateur de pénétration cutanée, d'un agent gélifiant, d'un agent antibactérien, d'un tensio-actif (par exemple un nonylphénol éthoxylé) , d'un épaississant cosolvant (un glycol ou dérivé) et d'un agent conservateur antimicrobien .
4. Formulation selon la revendication 1 caractérisée par la présence d'anesthésiques locaux non azotés par exemple des composants d'huiles essentielles tels que l'essence de menthe, le menthol , l'huile essentielle de clous de girofle, l'eugénol, l'huile essentielle d'Ylang-Ylang, l'alcool benzylique, ces composants ont des propriétés intrinsèques d'anesthésiques locaux qui s'additionnent à celle de l'anesthésique azoté de synthèse choisi par le praticien, pour augmenter son action .
5. Formulation selon la revendication 1 caractérisée par la présence d'huiles essentielles ou de composants d'huile essentielle dont les propriétés d'accélérateurs de pénétration vont permettre la pénétration cutanée d'un anesthésique local dans des conditions de vitesse et de durée compatible avec l'exécution d'opérations de chirurgie dermatologique.
6. Formulation selon la revendication 1 caractérisée par le fait qu'elle contient un agent de cohésion comme par exemple un agent gélifiant tel que le carraghénate permettant ainsi une application, sous occlusion, localisée du mélange anesthésique en évitant l'étalement sur la peau de façon non contrôlée.
7. Une formulation selon l'une des revendications caractérisée par le fait qu'elle contient un agent conservateur antimicrobien tel que l'alcool benzylique ou des composants d'huiles essentielles, qui, grâce à ses propriétés antibactériennes, exerce, simultanément à l'une des revendications, une action d'agent conservateur.